

Pneumocystis jirovecii pneumonia – an easily overseen lethal fungal infection

Maria Solberg Wahl

Det medisinske fakultet, UiO, 2014

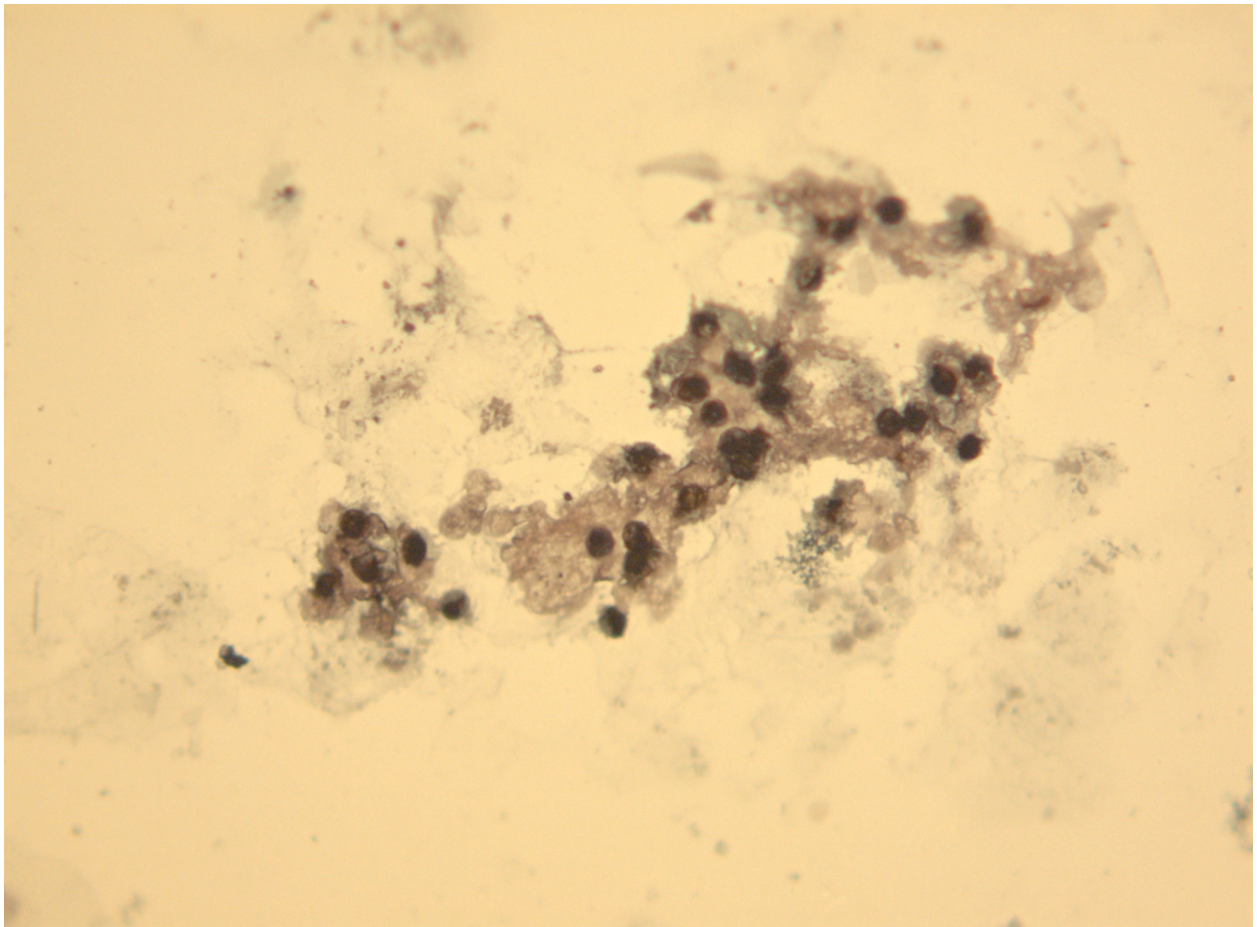


Foto: Helene Gjelsås, Infeksjonsmedisinsk avdeling

Veiledere: Oona Dunlop MD, PhD og Dag Jacobsen MD, PhD, FAACT, Ullevål OUS

Abstract

Background: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) is one of the most frequent opportunistic infections among HIV infected individuals. PCP was first detected in malnourished children during the 2nd World War, illustrating the disease not only occurring among people with HIV. Although the prognosis has improved, it is the leading cause of AIDS-related death among hospitalized patients. We wanted to investigate the course of serious cases of PCP from admission and throughout the hospitalization.

Material and method: A combined retrospective and prospective study of patients with *pneumocystis jirovecii* pneumonia admitted to the Intensive Care Unit at Ullevål, Oslo University Hospital. The inclusion criterias were detection of *pneumocystis jirovecii* thru microscopy or PCR (polymerase chain reaction) of BAL (bronchoalveolar lavage) or induced sputum.

Results and discussion: During the period 01.01.2003 to 10.04.2014, 35 patients were included. All the patients had immunodeficiency, 22 of them due to HIV and the rest mainly due to malignancy. 37% died and 57% experienced serious complications. The patients varied in age from 20 to 83 years. Many were seriously ill at admission with pO₂ values as low as 4 kPa. 66% were treated with mechanical ventilation with a mean duration of 22,6 days.

Conclusion: PCP is still a deadly infection among immunocompromised patients. Our study seems to show a trend in the improvement of the prognosis among repirator treated HIV positive PCP patients compared with older studies. 11 patients were not aware of their immunodeficiency at admission, delaying diagnosis and thus treatment opportunities. No significant seasonal variation was seen. When encountering a patient with airway symptoms, low lymphocyte count and > 2 positive SIRS criteria one should keep PCP in mind and look for immunodeficiency.

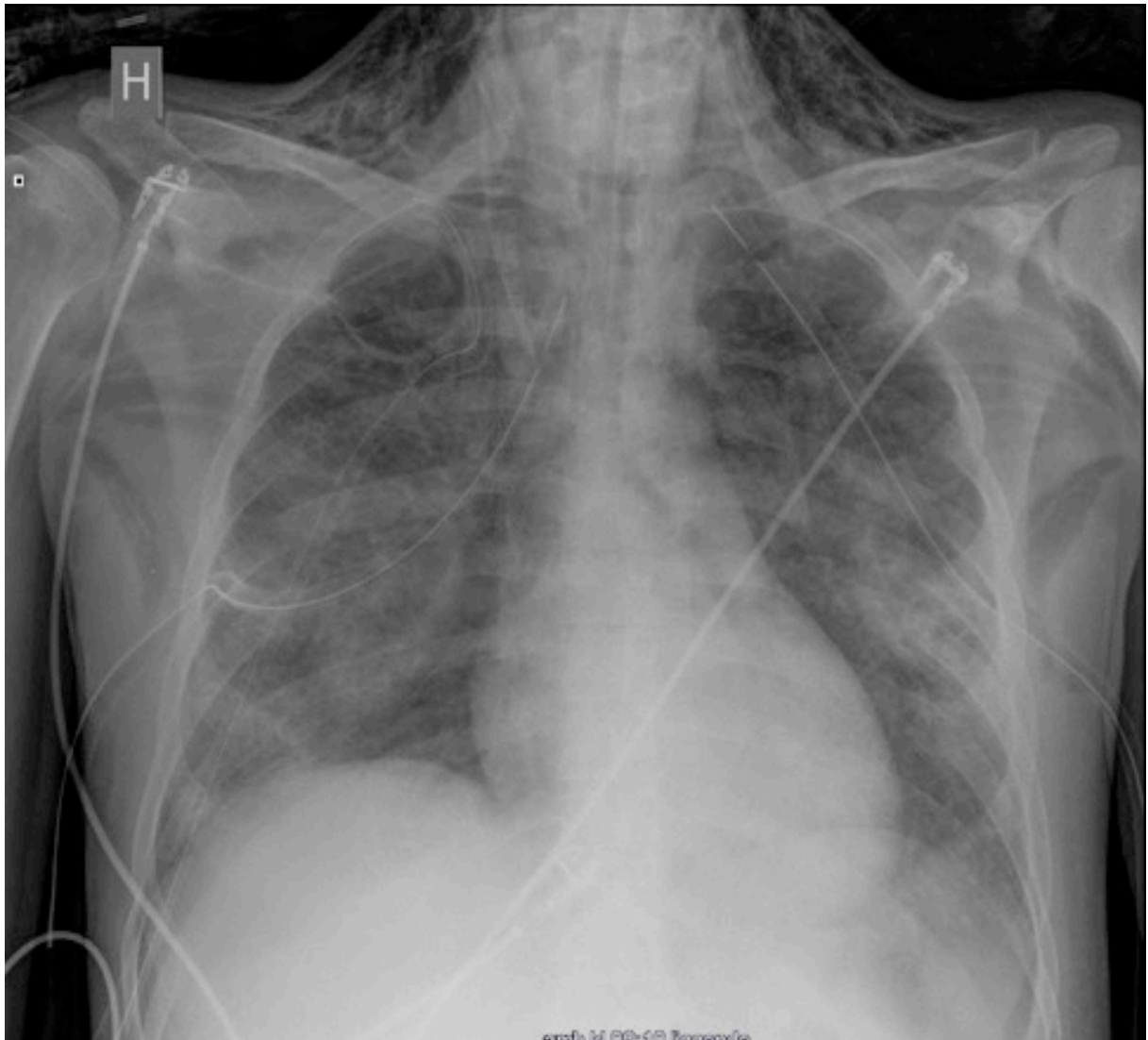
Jeg ønsker innledningsvis å presentere en typisk kasuistikk.

Pasient X

En 38 år gammel, tidligere stort sett frisk mann hadde de siste 11 månedene vært plaget med hoste og luftveissymptomer. Siste halvannen måned hadde han blitt betydelig verre med tungpust, slapphet, hodepine, svimmelhet og forkjølelsessymptomer. Han ble innlagt på lokalsykehus hypoksisk (pO_2 7,6 kPa), hyperventilerende og tachycard. Han hadde ikke opplevd vekttap eller nattesvette, men hadde vært varm om natten. Han hadde hatt en dårlig smak i munnen over lengre tid. Blodprøver viste Hb 13,9, MCV 79, Trombocytter 825, CRP 36 – 17 – 25, SR 62 og Leukocytter 9,4 – 10,5 (neutrofile: 9,9, lymfocytter 0,9) – 12,3. CT thorax viste utbredte mattglassforandringer i samtlige avsnitt, og interstitiell pneumoni ble ansett sannsynlig. Han testet negativt på CMV, Hepatitt A og C og Treponema pallidum, samt på pneumokokk og legionella antigen test i urin. HIV-test ble tatt. Fire dager senere ble han akutt dårligere med cyanose og SpO_2 26 % med 5 liter oksygen. Blodtrykket var 150/70, pulsen 145 og temperaturen 39. Fire av fire SIRS-kriterier (se under Metode) var oppfylt. Han ble respiratorisk og sirkulatorisk ustabil, ble intubert og overflyttet til Medisinsk intensiv på Ullevål US. Ved ankomst ble han intubert og sedert. Han var kald perifert, men hadde normal hudfarge og kapillærfylling. Han hadde ikke generelt utslett, petekkier, glandelsvulst eller ikterus. Han hadde oral infeksjon med candida. Det ble funnet lett nedsatt respirasjonslyd medialt fortil på høyre torakshalvdel. Ellers ble det funnet normal organstatus. På røntgen toraks ble diffus sløring bilateralt beskrevet. Nye blodprøver viste CRP 122. På grunn av mattglassforandringer sett på CT ble pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) mistenkt og pasienten ble satt på Bactrim og Solu-Medrol. Neste dag forelå det positivt svar på HIV. Hans CD4-tall var på 11. Pasienten ble bronkoskopert og PCP ble påvist ved bronkoalveolær lavage (BAL). Han ble respiratorbehandlet i 10 døgn og deretter overflyttet til infeksjonsmedisinsk sengepost. Der startet han med HIV-behandling i form av HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Etter tre ukers behandling med Bactrim gikk han over til profylaksebehandling med én tablett daglig. Solu-Medrol ble under oppholdet trappet ned og seponert før utskrivelsen. Han ble utskrevet i velbefinnende og fortsatte med sine HIV-medisiner.

Bilde 1.

Her ses et typisk røntgen toraksbilde ved PCP. En ser svært utbredte lungefortetninger i samtlige avsnitt av flekkvis og konfluerende karakter.



Innledning

Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) var tidligere den hyppigste opportunistiske infeksjonen blant HIV-smittede. Nå har tuberkulose overtatt(1). Det er den hyppigste årsak til død relatert til AIDS hos hospitaliserte pasienter(2). *Pneumocystis jirovecii* er en gjæraktig sopp, og *jirovecii* (tidligere *carinii*) er navnet på den humanspesifikke varianten. Den tiltrekkes alveoler og gir sjeldent infeksjoner i andre organer enn lungene(3).

Infeksjonen er i seg selv ikke meldingspliktig til MSIS, kun ved nydiagnostisert AIDS-sykdom. AIDS er av WHO i 2009 definert klinisk som HIV-infeksjon med samtidig funn av visse opportunistiske infeksjoner, enkelte typer maligne tumores eller andre kliniske manifestasjoner av langtkommen HIV-infeksjon (se liste 1) eller et CD4-tall < 200 celler/mm³(4). Eksempler på AIDS-definerende diagnoser er i tillegg til PCP candidainfeksjon i øsofagus, trachea, bronkier eller lunger (ikke i munnhulen), ekstrapulmonal tuberkulose, toxoplasmose i sentralnervesystemet, invasiv livmorhalskreft, residiverende sepsis og sykdom forårsaket av CMV i retina eller andre organer. I følge Folkehelseinstituttets veileder for helsepersonell har omtrent en tredjedel av alle meldte aidstilfeller siden 1983 pneumocystose som primære aidsdefinerende diagnose. Der står det også at forekomsten hos pasienter uten aids er ukjent.

Fra 01.01.2003 til 10.04.2014 ble det innlagt 35 pasienter med sikker påvist PCP på Medisinsk intensiv overvåkningsavdeling (MIO), Ullevål universitetssykehus. 22 av disse hadde HIV. I tilsvarende periode ble det meldt 303 pasienter med AIDS til MSIS. I følge Fhi's beregninger vil det da i denne perioden være ca 101 aidstilfeller med pneumocystose som primære aidsdefinerende diagnose. Dette tyder på at en stor andel av HIV-pasientene med PCP (22%) behandles ved MIO, Ullevål sykehus.

Jeg valgte å fordype meg i PCP fordi det er en alvorlig infeksjon som mange dør av og som ofte ikke blir mistenkt fordi pasienten har en udiagnostisert immunsvikt. Jeg ønsket å undersøke forløpet til de alvorlige tilfellene og valgte derfor å se på pasienter innlagt på medisinsk intensiv overvåkning. Følgende spørsmål ønsket jeg å finne svar på: Hvor alvorlig er en slik infeksjon? Hvem får det? Hvor lenge går pasientene med symptomer før de blir innlagt og hvor dårlige er de ved innleggelse? Blir de respiratortrengende, og i tilfelle hvor lenge? Hvordan går det med pasientene? Er det noen forskjell i mortalitet i første og andre halvdel av perioden? Og til slutt: Hva kan vi gjøre annerledes eller bedre?

Metode

Jeg har gjort en kombinert retrospektiv (01.04.2003-01.03.2013) og prospektiv (01.03.2013-10.04.2014) studie av pasienter innlagt på MIO, Ullevål.

Inklusjonskriteriene var påvist PCP ved bronkoalveolær lavage (BAL), indusert sputum, ekspektorat eller trachealsekret hos pasienter innlagt på MIO. Påvisning kunne skje ved mikroskopi eller PCR-diagnostikk. Ved BAL føres et bronkoskop via munn eller nese ned i lungene der et lite område blir skylt med vann. Vannet suges så opp igjen for analyse. Pasientene ble funnet via systematisk gjennomgang av avdelingens bøker, der alle pasienter med sin innleggesdiagnose blir registrert. Vi gjorde i tillegg et systematisk søk på diagnosekoder i journalsystemet for den respektive perioden.

Data ble hentet ut fra pasientenes journaler, overflytningsnotater og epikriser.

Parametre som ble registrert var: fødselsår, innleggingsdato ved Ullevål, immunsvikt eller ikke, type immunsvikt, CD4-tall, lymfocytall, tid fra debutsymptom til innleggelse, SIRS ved innkomst, grad av hypoksi ved innkomst, type diagnostikk, bruk av profylakse, eventuelle respirator døgn, tracheotomi, samtidig CMV-infeksjon, positiv blodkultur, type antibiotika brukt, bruk av kortikosteroider før og/eller etter innleggelse, pneumotoraks, andre komplikasjoner, mors, dato for HIV-diagnose og dato for oppstart med HIV-behandling. Immunsvikt ble definert som CD4-tall under 200 celler/mikroliter. Under "type immunsvikt" ble sykdom/behandling av sykdom som kunne ansees å svekke immunforsvaret medregnet. Tid fra debutsymptom til innleggelse ble beregnet fra dagen pasientens subjektive følelse av dyspnoe, smerter, nedsatt allmenntilstand eller andre nyoppståtte symptomer inntraff til innleggelse på sykehus. Enkelte pasienter ble primært innlagt på lokalsykehus og senere overflyttet til Ullevål. Jeg benyttet de internasjonale SIRS-kriteriene(5):

Temperatur <36 eller >38 grader Celcius

hjerterefrekvens $> 90/\text{min}$

respirasjonsfrekvens $>20/\text{min}$ eller $p\text{CO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$

leukocytter < 4 eller $> 12 \times 10^9$ celler/L eller $>10\%$ umodne granulocytter.

Grad av hypoksi ved innkomst ble registrert med arterielt partielt trykk (kPa) og ved perifer kapillær oksygenmetning (SpO₂). Profylakse ble ment som bruk av trimetoprim-sulfa eller annen alternativ antibiotika for å forhindre en pneumocystisinfeksjon hos en kjent HIV-positiv person. Type antibiotika er registrert som den typen som ble brukt etter påvist PCP. Et flertall av pasientene fikk andre antibiotikatyper før diagnosen var stilt. Kortikosteroider brukt før innleggelse ble definert som fast bruk på grunn av annen sykdom.

Resultat

En oppsummering av pasientregistreringene finnes i vedlegg 1.

Epidemiologi: I pasientmaterialet er det 29 menn og 6 kvinner. Alderen varierte fra 20 til 83 år og gjennomsnittsalderen var 47. Median 47. Innleggelsene var relativt jevnt spredd utover året med 20 innleggelser i vinterhalvåret og 17 i sommerhalvåret (se tabell 2). Det forelå altså ingen åpenbar sesongavhengig insidens slik som ved for eksempel influensa. I en studie fra Tyskland ble det funnet en sammenheng mellom temperatur og PCP (6) og i en fra England en høyere insidens i januar uten at det ble sett noen korrelasjon med temperatur eller nedbørsmengde(7). En studie fra Sør-Spania viste høyere gjennomsnittsinsidens på vinteren sammenlignet med de andre sesongene, men ingen signifikant forskjell mellom vår, sommer og høst(8).

Type immunsvikt: Alle de 35 pasientene hadde immunsvikt, hvorav 22 hadde HIV. De resterende hadde Hodgkins og non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi, P-ANCA glomerulonefritt, astrocytom, idiopatisk trombocytopen purpura (ITP), Mantelcellelymfom med leukemisering og cancer testis. En pasient hadde en kombinasjon av alvorlig KOLS med samtidig kronisk nyresvikt, diffus proliferativ glomerulonefritt og Henoch Schönlein purpura. En annen pasient hadde idiopatisk leukopeni. De aller fleste av disse hadde blitt behandlet med en eller flere typer cytostatika eller steroider i forbindelse med sin alvorlige sykdom. Pasientene 5, 28, 29, 32, 36 og 37 fikk cytostatika kort tid før de ble innlagt med PCP.

CD4-tall: Pasientene med immunsvikt med registrert CD4-tall hadde gjennomsnittlig et CD4-tall på 35,7 celler/mikroliter. Median var 14. Range <0,01-128.

SIRS ved innkomst: 7/35 (20%) pasienter hadde 4/4 SIRS-kriterier oppfylt. Derimot hadde 25/35 (71%) oppfylt to eller flere SIRS-kriterier, som sammen med klinisk infeksjon er definisjonen på sepsis(5).

Lymfocytall ved innkomst: 30 av pasientene hadde lavt antall lymfocytter ved innkomst, definert som lymfocytter $< 1,5 \times 10^9/L$. Gjennomsnittlig var lymfocytallet ved innkomst $0,79 \times 10^9/L$. Median 0,5. Range 0,1-4,3.

Grad av hypoksi ved innkomst: Pasientene med registrert pO₂ hadde (medregnet de som samtidig fikk oksygenbehandling, én fra innkomst Hamar og én verdi tatt dagen etter innkomst) i gjennomsnitt pO₂ på 7,08 kPa. Median 6,69. Range 4-13,8. En pO₂ på 4 illustrerer hvor dårlige pasientene kan være. Hos dem med kun registrert SpO₂-verdi varierte metningen fra 96% uten O₂-tilskudd til 88% med 10L O₂-tilskudd.

Tid fra debutsymptom til innleggelse: Gjennomsnittlig antall døgn fra debutsymptom til innleggelse var 26. Median 14. Range 1-182. Se diagram 2.

Utfall: 13/35 (37%) pasienter døde under innleggelsen, og en døde under reinnleggelse fem dager etter han hadde blitt skrevet ut. Av pasientene med HIV døde totalt 32%, og av dem som ble lagt på respirator 50%. Av pasientene med annen type immunsvikt døde totalt 39,4%, og av de respiratorbehandlede 67%. Sistnevnte tall passer godt overens med tallet fra en retrospektiv studie fra 2013 der mortaliteten av respiratorbehandlede kreftpasienter var 68,6%(9). Seks pasienter fikk pneumotoraks, hvorav én fikk bilateral, én overtrykkspneumotoraks og en fikk det to ganger. Én fikk i tillegg subcutant emfysem og en annen pneumomediastinum. De fleste (57%) pådro seg andre komplikasjoner under innleggelsen. 13 fikk lungekomplikasjoner som atelektaser, lungefibrose, bulla, lungeemboli og bakteriell pneumoni. Flere fikk komplikasjoner betinget av immunsvikt som bakteriemi påvist i blodkultur, encephalitt og alvorlig soppsofagitt og stomatitt. Andre komplikasjoner som oppstod var DVT (dyp venetrombose), nyresvikt, akutt tubulær nekrose, grav hyponatremi, pseudomembranøs colitt, atrieflimmer, intracerebral blødning, hjerneødem, akutt hemorrahagisk pancreatitt, toksisk affeksjon av benmarg og trombocytopeni. To pasienter fikk påvist aspergillose. Dette er en opportunistisk soppinfeksjon slik som pneumocystose(10), men den forekommer sjeldent hos HIV positive pasienter. Disse to pasientene hadde hhv. lymfom og alvorlig KOLS, kronisk nyresvikt og var behandlet med Sendoxan.

Innleggelsesår og død: Hvis en ser på første halvdel av perioden, fra 2004 til og med 19/2-2009, døde 47% under innleggelsen. I andre halvdel, fra og med 20/2-2009 til og med 10/4-2014, døde kun 35%. Se diagram 3.

Respirasjonsstøtte: 23/35 (66%) pasienter ble lagt på respirator og lå i gjennomsnitt i 22,6 døgn. Median 16. Variasjon 2-90. Av de 23 pasientene ble 15 tracheotomert, noe som blir nødvendig ved langvarig respiratorbehandling. 13 (56,5%) av de respiratorbehandlede døde. Kun én pasient som ikke ble respiratorbehandlet døde. Vedkommende hadde kronisk lymfatisk leukemi og startet med Revmilid 10 dager før innleggelse.

Diagnostikk: Alle pasientene fikk påvist pneumocystis jirovecii ved PCR eller mikroskopi av

BAL-materiale, indusert sputum, trachealsekret eller ekspektorat (inklusionskriteriene). Pasienter som klinisk og radiologisk hadde funn forenelige med PCP, men som ikke fikk det påvist ved mikroskopi eller PCR ble ikke inkludert.

Profylakse: Kun to av pasientene hadde brukt profylakse mot PCP i form av trimetoprim-sulfa. Hos den ene ble det seponert tre måneder før innleggelse på grunn av trolig trimetoprim-sulfa-indusert ITP. Den andre pasienten var én måned tidligere innlagt på Lovisenberg med PCP og ble behandlet med trimetoprim-sulfa. Ved innleggelsen på Ullevål stod han på én tablett daglig som postinfeksjonsprofylakse.

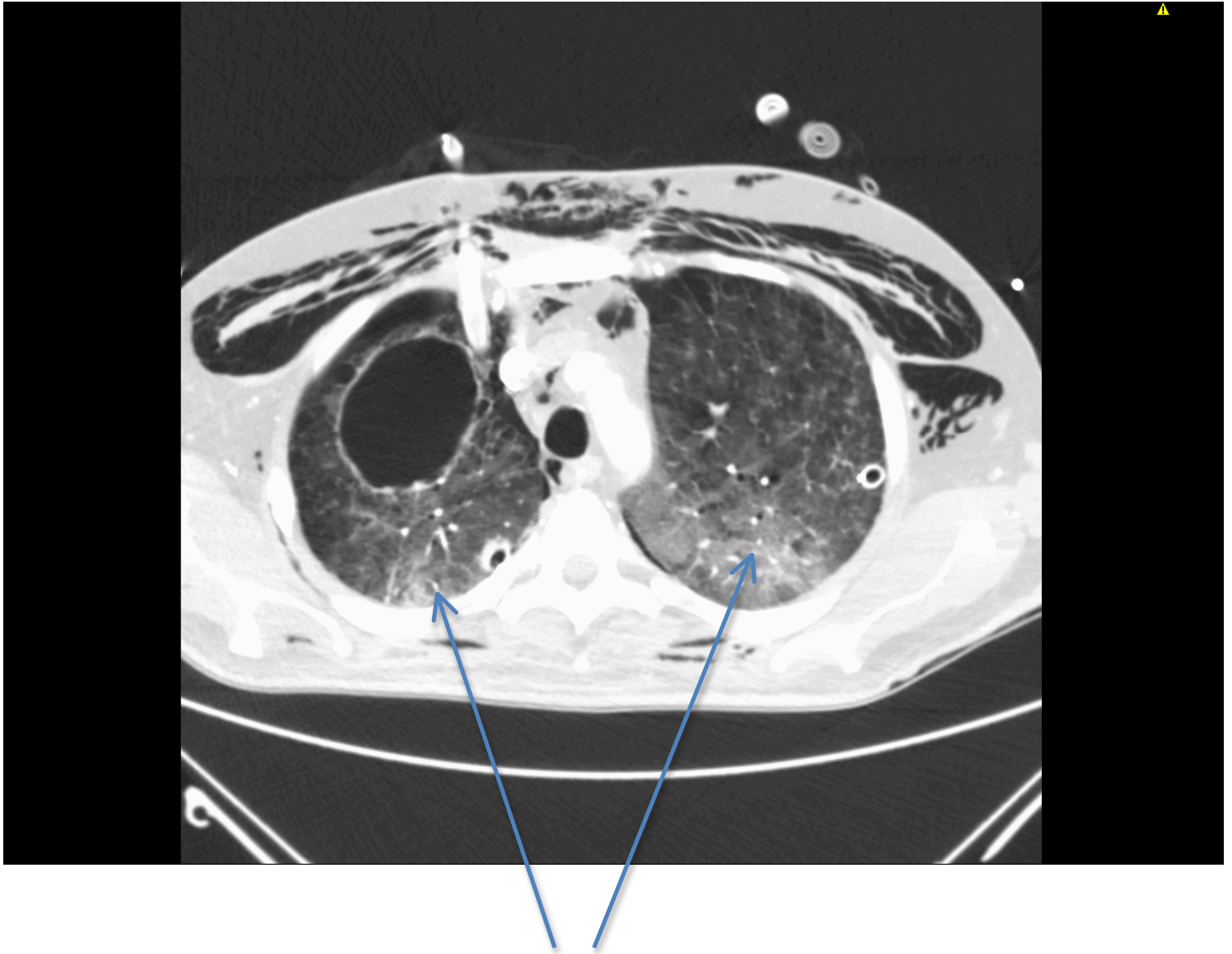
Behandling: 27/35 pasienter ble behandlet med trimetoprim-sulfa. Fire pasienter fikk initialt trimetoprim-sulfa, men reagerte med utslett og fikk isteden klindamycin og primaquin. 29/35 ble initialt behandlet med ett eller flere andre typer antibiotika før skiftet til trimetoprim-sulfa. 12 pasienter hadde brukt steroider daglig før innleggelse. Dette gjaldt stort sett pasientene med malign/alvorlig sykdom og ikke de med HIV. 30 av pasientene fikk steroider etter innleggelse. Bruk av kortikosteroider sammen med PCP-behandling gir lavere mortalitetsinsidens og forekomst av respirasjonssvikt assosiert med alvorlig PCP(11).

HIV diagnose og oppstart HIV-behandling: 12 pasienter hadde fått påvist HIV før aktuelle innleggelse på Ullevål, derav åtte på lokalsykehus like før overflytting (se vedlegg 1). To av pasientene med påvist HIV hadde allerede startet med HIV-behandling før de ble innlagt med PCP. Hos de fire pasientene med nyoppdaget HIV definert som HIV oppdaget den siste måneden før innleggelse ble det satt i gang med HIV-behandling (HAART) etter gjennomsnittlig 18,6 dager. Grunnen til ikke umiddelbar oppstart var pasientenes kritiske tilstand og behov for behandling av deres akutte respirasjonssvikt før de ble stabile nok til oppstart med HAART.

Pasient Y

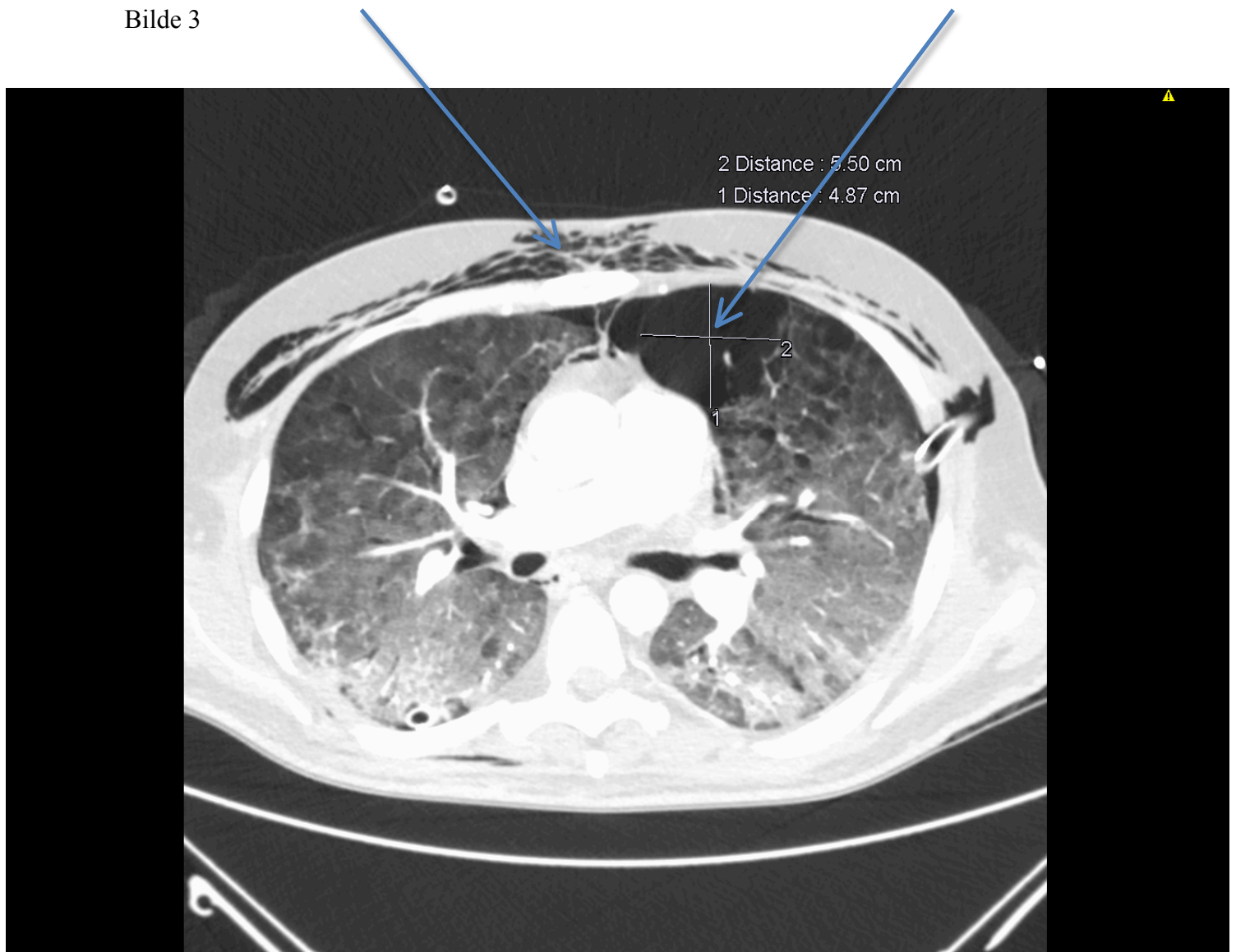
En 54 år gammel tidligere frisk mann ble innlagt på lokalsykehus etter tre måneder med munnhuleproblemer vurdert av fastlegen som candida, slitenhet og et vekttap på 13 kg. Like før innleggelse ble han verre med slapphet, hoste og ubehag ved dyp respirasjon. Han ble utredet bredt med tanke på malignitet, og det ble også tatt en HIV-test som var positiv. Røntgen toraks viste utbredte interstitielt pregede forandringer i begge lunger. HRCT toraks viste utbredte mattglassforandringer, tykkveggede septa og utbredte cystiske forandringer som til dels var sammenflytende. Forandringene var mest utbredt apikalt og perihilært, minst basalt. Et flertall mindre glandler ble sett i det aortopulmonale vindu. Forandringene ble ansett forenelige med PCP. Han ble overflyttet til infeksjonsmedisinsk avdeling på Ullevål. Hans CD4-tall var da 0,08. Det ble startet med med trimetoprim-sulfa og prednisolon. Senere ble PCP og CMV påvist i BAL. Pasienten fikk økende respirasjonssvikt og ble intubert. Han fikk pneumotoraks to ganger og det ble innlagt toraksdren. Han fikk intensivt målrettet behandling mot PCP og CMV, men fikk til tross for det økende respirasjonssvikt. På grunn av behov for økende respiratorytrykk og manglende bedring under pågående, adekvat behandling ble det i samråd tatt avgjørelse om å avslutte all aktiv behandling. Pasienten døde etter 12 døgn på respirator.

Bilde 2



Typisk CT-bilde ved PCP. En ser utbredte, generaliserte parenchymforandringer bilateralt med mattglassfortetning (se piler) og innslag av konsolidering hovedsakelig i dorsale avsnitt, mest uttalt i underlapper. I tillegg forelå en minimal pneumotoraks bilateralt.

Bilde 3



Her ses utbredte, generaliserte PCP-forenlige lungefortetninger og med en større cyste oppad i høyre overlapp (pil til høyre). Uttalt mediastinalt og subcutant emfysem (pil til venstre).

Diskusjon

De to kasuistikkene illustrerer ytterpunktene av mulige utfall ved en pneumocystisinfeksjon. Begge hadde ukjent HIV-status før innleggelse, og PCP ble mistenkt på bakgrunn av mattglassforandringer sett på CT toraks. Pasient 1 opplevde ingen komplikasjoner og ble utskrevet i velbefinnende etter 25 dagers innleggelse inkludert 10 døgn på respirator. Pasient 16 fikk pneumotoraks to ganger, sannsynlig lungeemboli og økende respirasjonssvikt tross respirator og intensivt målrettet behandling. Han døde etter 12 døgn på respirator. Pasient 1 hadde gått med symptomer i 11 måneder, med forverring siste halvannen måned før innleggelse. Vedkommende hadde pO_2 7,6 kPa ved innkomst lokalsykehus, og før overflytning til Ullevål forverring med 4/4 SIRS og SpO_2 26% m/ 10L O_2 . Pasient 16 hadde hatt symptomer i tre måneder før innleggelse. Ved innkomst hadde han kun 1 av 4 SIRS. Etter noen dager med et mildt forløp fikk han raskt økende respirasjonssvikt med stigende pCO_2 til over 10 kPa. Vi ser altså at et alvorlig bilde ved innkomst slik som hos pas 1 ikke nødvendigvis betyr et dødelig utfall, og likeledes at et initialt fredelig bilde raskt kan snu.

Mitt pasientmateriale bærer preg av hvilket sykehus de var innlagt på. Rikshospitalet har for eksempel en annen populasjon med blant annet flere organtransplanterte. Det er også kritisk syke PCP-pasienter som blir innlagt på medisinsk intensiv overvåkning. De mindre syke kommer på en vanlig indremedisinsk avdeling eller blir ikke innlagt i det hele tatt.

I motsetning til i bronkialskyllvæske, BAL, og indusert sputum er det vanskelig å finne PCP i ekspektorat og trachealsekret. Når det først ble påvist på denne måten hos to av pasientene som også hadde typisk klinikk, var de verdt å inkludere.

Flertallet av menn i pasientmaterialet er oppsiktsvekkende (29/35). Dette skyldes at flertallet hadde HIV, som i seg selv er mer vanlig blant menn. Kun to av de seks kvinnene i materialet hadde HIV som type immunsvikt.

Dette er en ressurskrevende pasientgruppe som ofte mottar langvarig intensiv behandling. I 2011, 2012 og 2013 var gjennomsnittlig antall liggedøgn på respirator for alle pasienter innlagt i avdelingen 9 (12). For vår pasientgruppe var det 22,6, altså over dobbelt så lenge.

Alle pasientene hadde immunsvikt, dog var ikke alle klar over det selv ved innleggelse. Påfallende mange (10/22, nesten 50%) av HIV-pasientene var ikke klar over sin diagnose før innleggelse. Én av de HIV negative pasientene var heller ikke klar over sin immunsvikt før innleggelse. Han brukte ingen type cytostatika, men hadde brukt 80 mg prednisolon de to siste månedene på grunn av kardial sarkoidose. Han hadde to måneder før innleggelse normalt antall leukocytter ($10,3$), og ved innkomst $1,4 \times 10^9/L$. Det er interessant at også en av de med annen type immunsvikt enn HIV ikke var klar over sin immunsviktede tilstand. Forhåndsbruk av steroider kunne gi inntrykk av å gi en verre prognose da 58% døde, men det reflekterer trolig mer den underliggende sykdommen enn steroidene i seg selv.

Av de med annen immunsvikt enn HIV døde 62% mot 32% av de med HIV. Dette tyder på et mer alvorlig forløp hos de med annen type immunsvikt, og en kan spørre seg om det skyldes grunnsykdommen, cytostatikabehandlingen mange hadde fått eller en alvorligere immunsvikt med nedsatt motstandskraft hos denne pasientgruppen.

De fleste døde som følge av respirasjonssvikt og/eller dysfunksjonelle lunger som ved fibrose, DAD (diffuse alveolar damage) og bronchiolitis obliterans. Flere døde også av samtidig sirkulasjonssvikt og sepsis/alvorlig infeksjon. Én utviklet en bronkopleural fistel og lakk luft til tross for gjentatte anleggelser av toraksdren. To pasienter døde av hjerneblødning. Dette er

alvorlige komplikasjoner som ikke er sjeldne blant intensivbehandlede pasienter. Flere av lungeforandringene skyldes nok dels den intensive og langvarige respiratorbehandlingen og for enkelte også toksiske effekter av Bleomycin eller andre cytostatika.

Av de fire som måtte bytte fra trimetoprim-sulfa til klindamycin og primaquin på grunn av reaksjon var det én som døde. Det tyder dermed ikke på noen dårligere prognose ved bruk av alternativ antibiotika. Tre av disse hadde HIV og den siste ITP.

CD4-tallet er den viktigste prognostiske faktoren med tanke på sykdomsprogresjon og død relatert til HIV sammenlignet med måling av HIV RNA i plasma(13, 14). Av de som døde hadde åtte tilgjengelige CD4-tall. Disse var <0.01, 0.02, 0.05, 0.08, 6, 7, 38 og 55. Dette er veldig lave verdier, da man kan få pneumocystis ved tall opptil og over 200. Disse pasientene hadde ikke bare immunsvikt, men omtrent et ikke-fungerende immunforsvar. For å oppnå en så lav verdi er det nærliggende å tenke at de har gått lenge udiagnostisert eller uten oppstart av behandling. Våre tall tyder på at et lavt CD4-tall kan indisere en økt mortalitetsrisiko.

Måling av CD4-tall gjøres som regel kun ved mistanke om HIV/AIDS. Leukocytter med differensialtelling er derfor en meget viktig analyse å gjøre ved innkomst, da lave lymfocytter kan indikere AIDS med eventuelt PCP-infeksjon. Relativt lave lymfocytter sees også ved bakterielle infeksjoner på grunn av en stigning i nøytrofile granulocytter.

Av de som ble innlagt med PCP i første halvdel av perioden døde en større andel enn av de tilsvarende i andre halvdel. En kan lure på om dette skyldes bedre behandlingstilbud, bedre kjennskap til sykdommen eller andre faktorer. De fleste (13/15) i første halvdel hadde HIV som type immunsvikt, men det passer ikke som forklaring da mortaliteten var høyest blant de HIV-negative.

Det er påfallende at enkelte har gått lenge med symptomer før innleggelse. Dette medfører senere oppstart med HIV- og PCP-behandling. Hos dem som søker lege sent og som har fått alvorlige komplikasjoner og et lavt CD4-tall ved diagnosetidspunktet, avhenger prognosen av at de kommer seg av de initiale komplikasjonene og får en bedring av immunforsvaret(15). Pasientene kunne med fordel ha oppsøkt hjelp tidligere på vegne av sine symptomer, men her finnes nok også en "doctors delay" ved at fastleger/primære legekontakt ikke mistenker verken PCP eller immunsvikt. Å identifisere debutsymptomet kan være utfordrende da ikke alle opplevde luftveissymptomer som hoste og/eller tungpust, men flere nedsatt allmenntilstand, slapphet og/eller vektnedgang. De siste symptomene kan like gjerne skyldes den bakenforliggende immunsvikten som PCP. Dette kan være årsaken til at vi i "tid fra debutsymptom til innleggelse" ser en stor variasjon. I vårt lille materiale ble det ikke sett noen sammenheng mellom de med lang tid fra debutsymptom til innleggelse og død. Se diagram 2.

Kun to pasienter hadde stått på antibiotikaproylakse, og kun én brukte det daglig før innleggelse. Grunnen til at det gjaldt så få var at pasientene oftest ikke var klar over sin HIV-status. Vi har altså erfart ett tilfelle av gjennombrudd under proylaksebehandling, noe som er svært uvanlig(16). Pasienten hadde én måned tidligere blitt behandlet for PCP, og muligens var det snakk om et residiv på grunn av utilstrekkelig behandling.

De ble ikke funnet noen åpenbar sammenheng mellom sesong og insidens, men populasjonen er liten og en kan ikke utelukke at det finnes en sammenheng. Studiene nevnt under resultater fant en sammenheng mellom insidensen av PCP og sesong, og mellom insidensen av PCP og temperatur. Det kan skyldes en økt infeksjonstendens av *P. jirovecii*, en økt forekomst av andre luftveisinfeksjoner som predisponerer for PCP, eller det kan støtte en hypotese om luftbåren transmisjon av *P. jirovecii*-sporer.

SIRS-kriteriene brukes ofte vedrørende bakterielle infeksjoner, men vi har erfart at de også kan brukes med tanke på PCP. De kan dermed ikke brukes til å skille disse gruppene.

Vi vet at prognosen for HIV-pasienter på HAART med god compliance er betydelig bedre nå enn tidligere(15). Sammenlignet med tallene fra en retrospektiv studie med registrerte tilfeller av PCP mellom 1985 og 1995, kan det se ut som prognosen for de HIV-positive PCP-pasientene som blir respiratorbehandlet er blitt noe bedre. Mortaliteten i studiet var 56,5% mot 50% som vi fant i vårt materiale(17). Pasientgruppen fra studien ble behandlet på et tredjelinjesykehus slik som Ullevål, men det er usikkert om pasientgruppene er sammenlignbare.

Konklusjon

PCP er en alvorlig og velkjent komplikasjon hos pasienter med HIV eller annen type immunsvikt. 37% av pasientene i materialet døde. Vi så en trend til bedring av prognose da mortaliteten sank fra 47% til 35% fra første til andre halvdel av tidsperioden. Mange går lenge med symptomer før de søker legehjelp og har alvorlig hypoksi og flere positive SIRS-kriterier ved innkomst. 23/35 ble lagt på respirator og 10 av dem ble liggende i over 16 døgn. Mange av pasientene som ble innlagt med PCP hadde en ukjent og udiagnostisert HIV. Ved å oppdage HIV tidligere vil man kunne kontrollere sykdomsprogresjonen og når det blir aktuelt starte med antiretroviral behandling og profylakse mot PCP. Ved negativ HIV-status bør en lete etter annen type immunsvikt.

Mange klarer seg i dag, men PCP er fortsatt en meget alvorlig sykdom som mange dør av.

Budskap:

- **Ha pneumocystis jirovecii pneumoni i bakhodet ved luftveissymptomer, lave lymfocytall og > 2 positive SIRS-kriterier.**
- **Let etter immunsvikt hvis det ikke er kjent.**
- **Ved mistanke om HIV, mål CD4-celler.**

Diagram 1

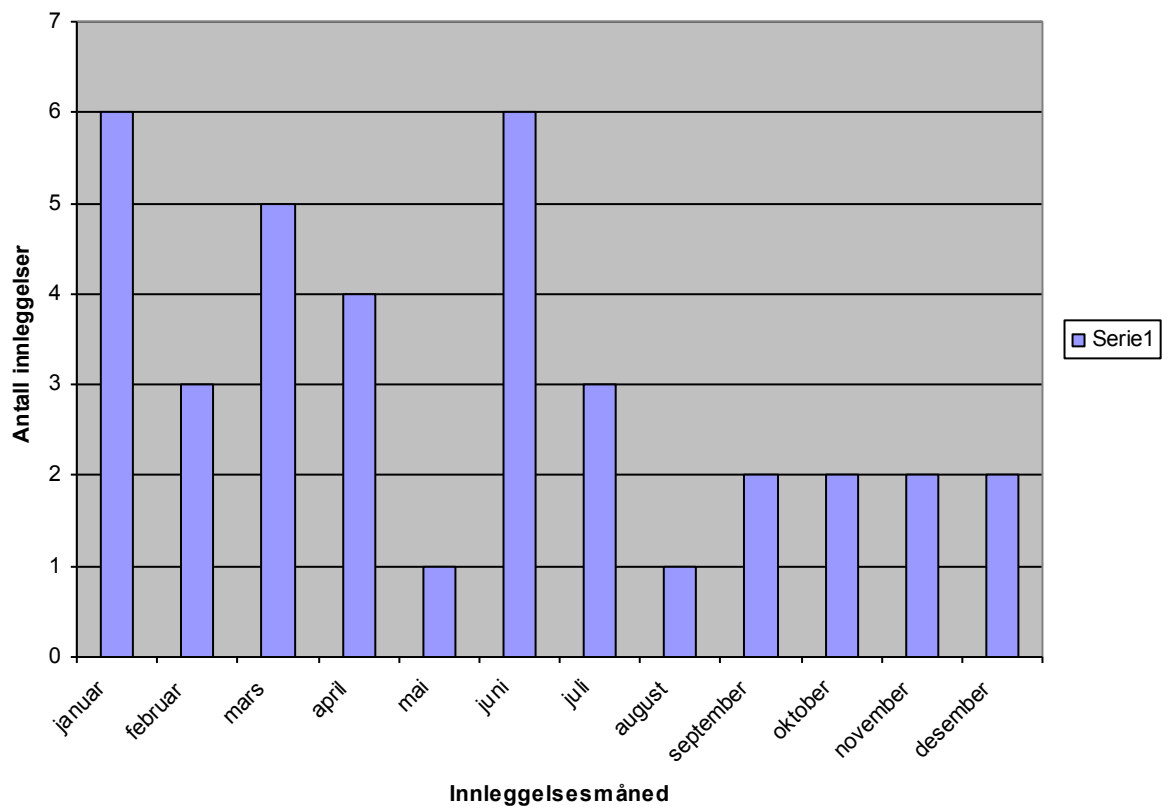


Diagram 2

Tid fra debutsymtom til innleggelse

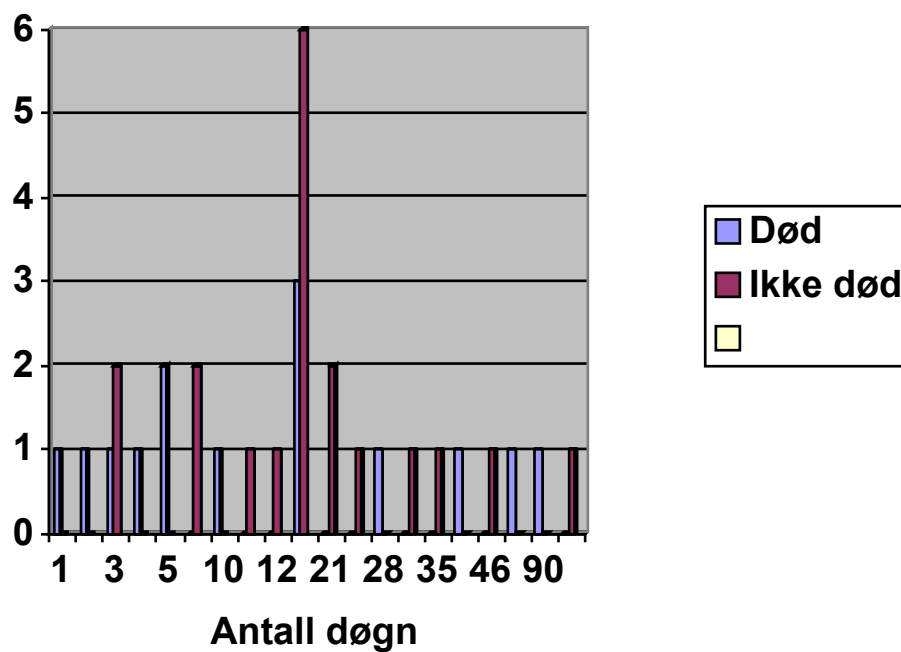
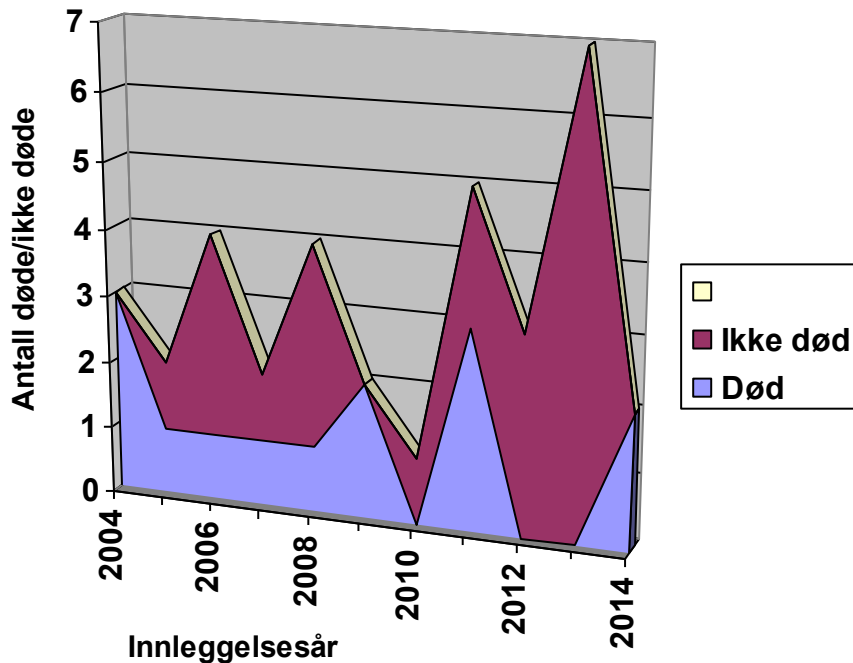


Diagram 3



Liste 1, oversikt over AIDS-definerende diagnoser fra WHO

- HIV "wasting" syndrom (tap av mer enn 10% av kroppsvekten med langvarig og uforklarlig feber eller diaré i over en måneds varighet).
- Pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (PCP).
- Kronisk herpes simplex virusinfeksjon (orolabial, genital eller anorektal) i mer enn en måneds varighet, eller visceral på hvilket som helst sted.
- Øsofageal candidiasis (eller candidiasis i trachea, bronkier eller lunger).
- Ekstrapulmonal tuberkulose
- Kaposi's sarcom
- Sykdommer forårsaket av CMV i retina eller andre organer.
- Toxoplasmose i sentralnervesystemet.
- HIV encephalopati.
- Ekstrapulmonal cryptococcosis inkludert meningitt.
- Disseminert sykdom pga *Mycobacteria avium complex* (MAC).
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- Kronisk diaré pga *Cryptosporidia*.
- Kronisk diaré pga *Isospora*
- Disseminert mycosis (penicilliose, ekstrapulmonal histoplasmose).
- Residiverende sepsis (inkludert non-tyfoid salmonellose).
- Cerebral eller B-celle non-Hodgkin lymfom.
- Invasiv cervicalt carcinom.
- Atypisk disseminert leishmaniasis.
- HIV-assosiert nefropati.
 - Myokarditt pga HIV.

Litteraturhenvisninger

1. Opportunistiske infeksjoner og kreftsykdommer 2013 [updated 21.10.2013]. Available from: <http://nhi.no/pasienthandboka/blod/hiv-og-aids/hiv-opportunistiske-infeksjoner-11547.html?page=print>.
2. Kim JH, Psevdos G, Jr., Gonzalez E, Singh S, Kilayko MC, Sharp V. All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Infection*. 2013;41(2):545-51.
3. Pneumocystis Pneumoni [updated 18.09.2013]. Available from: <http://legehandboka.no/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/soppinfeksjoner/pneumocystis-pneumoni-12641.html>.
4. Guidelines for HIV/AIDS diagnosis and treatment Ha Noi [18.09.2009]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/vietnam_art.pdf.
5. Heger B. Metodebok for indremedisinere, 20122012. p. 1.
6. Sing A, Schmoldt S, Laubender RP, Heesemann J, Sing D, Wildner M. Seasonal variation of *Pneumocystis jirovecii* infection: analysis of underlying climatic factors. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(10):957-60.
7. Lubis N, Baylis D, Short A, Stebbing J, Teague A, Portsmouth S, et al. Prospective cohort study showing changes in the monthly incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79(929):164-6.
8. Varela JM, Regordán C, Medrano FJ, Respaldiza N, De La Horra C, Montes-Cano MA, et al. Climatic factors and *Pneumocystis jirovecii* infection in southern Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10(8):770-2.
9. Park S, Lim S, Um S-W, Koh W-J, Chung M, Kim H, et al. Outcome and predictors of mortality in patients requiring invasive mechanical ventilation due to acute respiratory failure while undergoing ambulatory chemotherapy for solid cancers. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1647-53.
10. Blystad H. Smittevernbooka. 2014.
11. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(3):CD006150.
12. Jacobsen D. Årsrapport akuttmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål. 2014 24.02.2014. Report No.
13. Lepri AC, Katzenstein TL, Ullum H, Phillips AN, Skinhøj P, Gerstoft J, et al. The relative prognostic value of plasma HIV RNA levels and CD4 lymphocyte counts in advanced HIV infection. *AIDS*. 1998;12(13):1639-43.
14. Miller V, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, et al. Association of Virus Load, CD4 Cell Count, and Treatment with Clinical Progression in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Very Low CD4 Cell Counts. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;186(2):189-97.
15. J N Bruun LS, A Mæland, S G Dudman M Sannes V Ormaasen. Fra dødelig syndrom til kronisk sykdom. *Tidsskrift for den norske legeforening*. 2006(23-29 november 2006):3121-4.
16. Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. *AIDS*. 2000;14(16):2559-66.

17. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. *Chest*. 2000;118(3):704-11.